

(19) KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

KOREAN PATENT ABSTRACTS

(11)Publication number: 1020020045933 A
 (43)Date of publication of application: 20.06.2002

(21)Application number: 1020000075361
 (22)Date of filing: 11.12.2000

(71)Applicant: YUNGJIN
 PHARMACEUTICAL CO.,
 LTD.
 (72)Inventor: BAEK, JANG HUN
 KIM, SEONG GYU

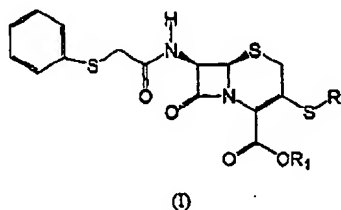
(51)Int. Cl. C07D 501 /30

(54) NOVEL CEPHALOSPORIN DERIVATIVE AND ITS METHOD FOR PREPARATION

(57) Abstract:

PURPOSE: Provided a novel cephalosporin derivative and its pharmaceutically acceptable salt which show antibacterial activity to broad range of microbial strains including beta-lactam antibiotics resistant strain. Also, its preparation method is provided.

CONSTITUTION: A compound is represented by the formula(I) and used as a novel cephalosporin antibiotics. It is especially useful for the treatment of diseases caused by methicillin resistant staphylococcus aureus(MRSA) and gram positive bacteria. In the formula(I), R1 is hydrogen, Na, K, and diphenylmethyl and R2 is phenyl group and piperidylthiocarbonyl group.



copyright KIPO 2003

Legal Status

Date of request for an examination (20051209)

Notification date of refusal decision (00000000)

Final disposal of an application (application)

Date of final disposal of an application (00000000)

Patent registration number ()

Date of registration (00000000)

Number of opposition against the grant of a patent ()

Date of opposition against the grant of a patent (00000000)

Number of trial against decision to refuse ()

Date of requesting trial against decision to refuse ()

(19) 대한민국특허청 (KR)
(12) 공개특허공보 (A)

(51) Int. Cl.⁷
C07D 501/30

(11) 공개번호 2002-0045933
(43) 공개일자 2002년06월20일

(21) 출원번호 10-2000-0075361
(22) 출원일자 2000년12월11일

(71) 출원인 영진약품공업주식회사
김종인
서울 성동구 성수2가3동 277-58

(72) 발명자 김성규
경기도평택시서정동주공APT215동305호
백장훈
서울시관악구신림8동1664-1612/1

심사청구 : 없음

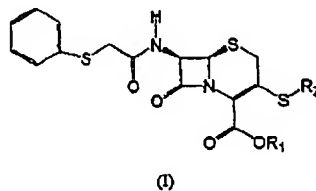
(54) 신규 세팔로스포린계 유도체합성 및 이의 제조 방법

요약

본 발명은 다음 일반식(I)로 표시되는 신규의 세팔로스포린계 화합물 및 약제학적으로 허용되는 염과 그 제조 방법에 관한 것이다. 이 화합물들은 β -락탐항생제들에 저항하는 균주를 포함하는 광범위한 균주들에 대하여 항균작용을 보이므로 세팔로스포린계 의약품에 유용하게 사용할 수 있다.

아래식에서 R_1 은 수소 또는 카르복시기의 유도체이고, R_2 는 6각으로 고리화된 방향족 그룹 및 헤테로 원자(N,S)가 포함되어 고리화된 그룹이다.

[화학식]



색인어

디페닐포스포릴옥시 화합물*피페리딘티오카르보닐 유도체*세팔로스포린

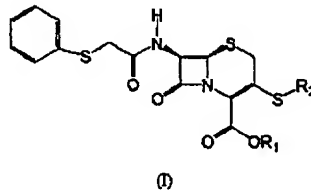
명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 일반구조식 (I)로 표시되는 신규의 세팔로스포린계 항생제로서, 약제학적으로 허용되는 염과 그 제조 방법에 관한 것이다. 이 화합물들은 β -락탐항생제들에 저항하는 균주, 특히 메치실린내성황색포도상구균(MRSA) 과 그람양성 균주들에 의한 질병치료에 세팔로스포린계 의약품으로서 유용하게 사용할 수 있다.



식중 R_1 은 수소 또는 카르복시기의 유도체로서 주로 에스테르를 만드는 기이거나염을 만드는 원자 혹은 카르복시 보호기로 유용한 기이다. 대표적인 무기염은 나트륨 및 칼륨염이 있으며, 유기염으로서는 알킬아민의 염, 방향족아민의 염 및 방향족염기의 염을 들 수 있다. 카르복시 보호기는 페니실린이나 세팔로스포린계 항생제의 분야에서 분자의 다른 다른 부분에 특별히 나쁜 영향을 미치지 않으면서 도입되거나, 제거될 수 있는것 으로서, 예를들면, 탄소수 1-8개가 치환된 경우를 포함한 알킬에스테르 또는 페닐, 인다닐, 벤질, 시아노벤질, 할로벤질, 메틸벤질, 니트로벤질, 파라-메톡시벤질, 페닐벤질 등의 에스테르이다.

의약품으로서 유용한 카르복시 유도체는 금속염 또는 약학적으로 유용한 에스테르인바, 이들은 경구용이나 주사제로서 쓰이며, 항생제의 효과를 나타내는 것으로서 구체적으로 살펴보면 잘 알려진 탄소수 3-12의 1위치가 치환된 알킬에스테르로서, 예를들면 알카노일옥시알킬에스테르(좀더 구체적으로는 아세톡시메틸, 아세톡시에틸, 프로피오닐옥시에틸, 피발로일옥시에틸, 테트라히드로프릴, 테트라히드로피라닐에스테르), 탄소수 3-8의 알콕시포르밀옥시알킬에스테르(에톡시카르보닐옥시에스테르), 탄소수 7-15의 치환된 아릴알킬에스테르(페나실, 인다닐에스테르), 그리고 2-알케닐에스테르(알릴, 2-옥소-1,3-디옥솔-4-일메틸에스테르)들이다.

R_2 는 페닐기, 피페리딘티오카르보닐기 등이다.

세팔로스포린계 항생제는 세균 펩티도글리칸 생합성을 저해하기 시작하면서 항균작용을 보이게 되었고 광범위한 세균 전염에 대하여 특히 효과가 있었다. 본 발명과 유사한 세팔로스포린계항생제들은 WO 98/23621, 미국특허 제5,602,278호 U.S.Pat.No. 3,992,377과 U.S.Pat.No. 4,256,739에 묘사되었다.

여기에서 3-위치, 혹은 7-위치 치환체에 본 발명과 유사한 화합물들이 알려져 있으나, 본발명의 3-위치, 7-위치 치환체의 조합은 이전에 시도되어진 적이 없었고, 공시된, 미국특허 제3,992,377호에는 항균작용이 명시되어 있지않으

나 미국특허.No. 4,256,739, 미국특허 제5,602,278호의 공시된 내용에서는 그람양성균 및 그람음성균과내성균주 등에 광범위한 항균스펙트럼을 보이거나 그람양성균중 황색포도상구균, 연쇄상구균등에는 상대적으로 저조한 효능적 특성을 나타내고 있으며. 공시된특허 WO 90/23621에서는 그람양성균 및 내성균주등에 항균스펙트럼을 나타내나 본 발명의 C-3, C-7치환체의 조합된 화합물들이 공시된 특허의 화합물보다 그람양성균중 황색포도상구균과 연쇄상구균 및 특히 메치실린내성황색포도상구균(MRSA)에 대하여 보다 뛰어난 항균력을 나타낸다는 사실을 발견하였다.

항생제들의 광범위한 무차별적인 사용은 이러한 화합물들에 저항하는 수많은 세균균주들을 빠르게 증가시켰다. 이러한 저항은 임상적으로 중요한 미생물계중에서 일어나고 있는데 이것은 현재 사용되는 세팔로스포린계항생제들의 이용을 제한하는 위협적인 요인이 되고 있다.

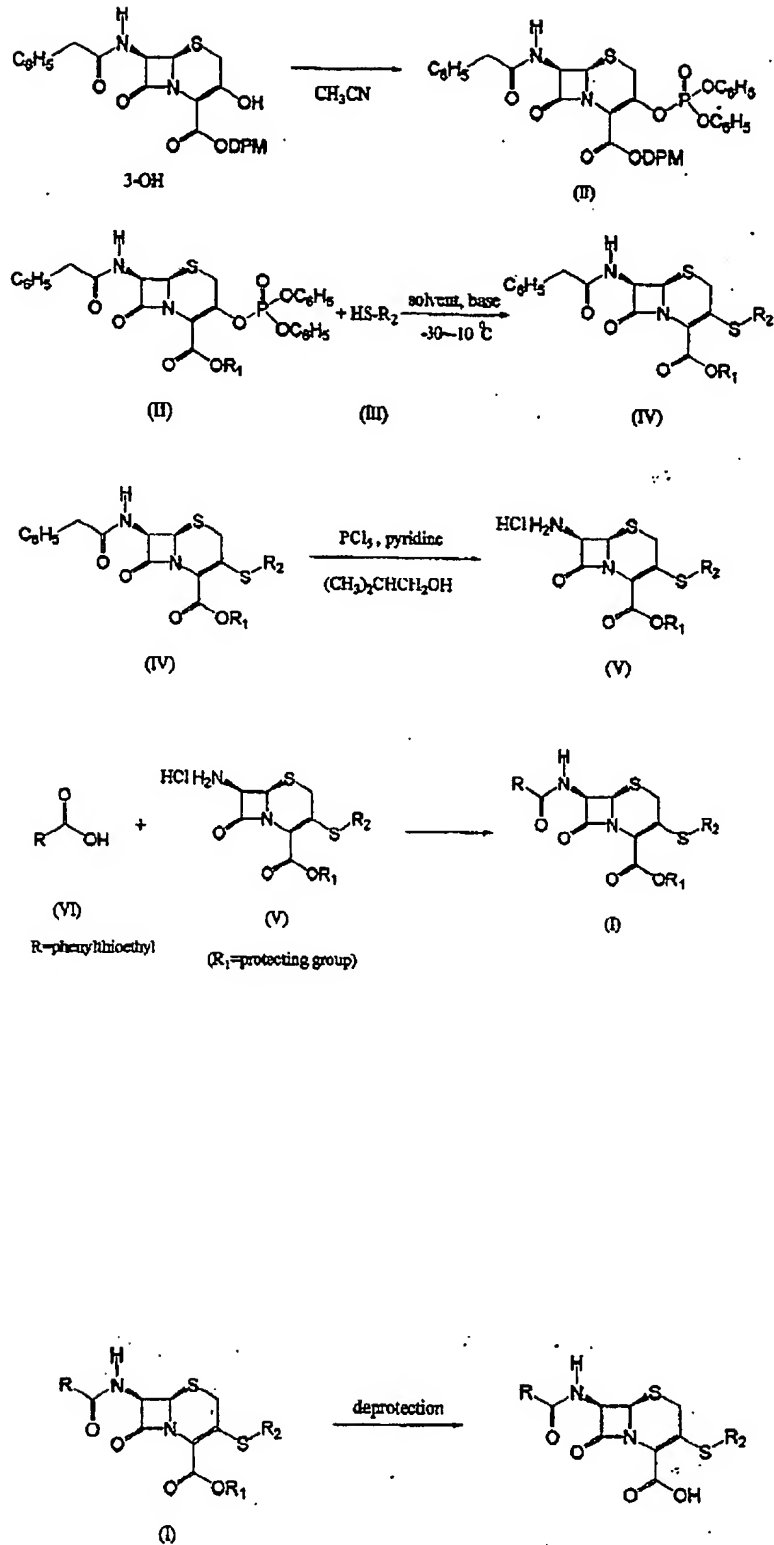
Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus(MRSA)와 Enterococci는 β -락탐항생제들에 크게 저항한다. MRSA에 있어서 저항은 보기드문 PBP, PBP2a의 높은 수준의 존재때문이고, 이러한 PBP, PBP2a는 β -락탐 항생제들에 대하여 반응이 느리고, 약한 결합을 한다. 이러한 PBP2a를 포함하는 균주들에 대하여 β -락탐 항생제의 활성도(항균작용)은 PBP2a에 대한 항생제들의 결합친화력이 관련되어 있음을 잘 보이고 있다.

일반적으로, 글리코펩타이드, 반코마이신 그리고 테이코플라닌들은 우선적으로 MRSA 균혈증치료제로서 사용되고 있다.

퀴놀론 항생제들과 몇몇 카바페넴들, 예로 이미페넴은 몇몇 MRSA 균주들에 대하여 항균작용을 보이는 것으로 보고되었지만 이들의 사용은 저항 MRSA 균주들을 생성하므로 억제되었다.

본 발명에서는 그람양성균 및 내성균주에 대하여 강력한 항균력을 보유한 세팔로스포린항생제 개발을 위해 노력하던중 상기1식으로 표시되는 화합물을 합성하였으며, 이와같이 합성된 화합물의 특성은 그람양성균중 황색포도상구균과 연쇄상구균 및 Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus(MRSA)에 대하여 뛰어난 항균력을 나타낸다는 사실을 발견하였다.

아래는 본 발명의 합성 경로를 나타낸다.



본 발명의 C-3 티오헤테로고리 세팔로스포린계 항생제의 제조 방법은 다음과 같다.

1) 먼저 일반식(II)의 디페닐포스포릴옥시 화합물과 (III)의 티올화합물을 치환반응시켜 일반식(IV)의 3-세팜유도체(R_1 =보호기)를 제조한다. 이때 사용가능한 유기용매로는 디옥산, 아세토니트릴, 클로로포름, 디클로로메탄, 테트라히드로퓨란, 에틸아세테이트, 피리딘, N,N-디메틸포름아미드 등이 유용하나, 아세토니트릴이 바람직하다. 염기로는 여러 염기가 가능하나 예를들면 트리에틸아민 등의 저급알킬아민, 디이소프로필에틸아민, 디비[DBU:1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene], 모르폴린등이 가능하다.

본 발명에서는 디이소프로필에틸아민이 가장 적합하며, 온도는 -30 - 100℃까지 가능하나 -15 - 30℃ 정도가 적당하다.

2) 일반식(IV) 화합물로부터 아미드 결합을 분쇄하여 7-아미노세팜 화합물인 일반식(V)를 얻기 위해서는 다음과 같은 반응조건을 필요로 한다.

우선 이미노클로리드를 얻기 위해서는 반응온도 -20 - 50℃에서 1-5시간의 반응시간동안 오염화인(PCl_5)과 피리딘을 아미드 화합물인 일반식(IV) 화합물과 반응시킨다. 이때 반응용매로는 통상의 용매를 사용하는데 메틸렌클로리드, 클로로포름과 같은 할로수소화탄소 용매등을 사용하는 것이 바람직하다.

얻어진 이미노클로리드 화합물을 메탄올, 에탄올, 프로판올 또는 부탄올과 같은 알코올로 처리하면 산 가수분해과정을 거쳐서 일반식(V)의 7-아미노-3-세팜화합물이 얻어진다. 이 과정에서의 반응시간은 10-90분 정도이고, 반응온도는 -60 - 20℃가 바람직하다.

3) 일반식(V) 화합물과 일반식(VI)의 산화합물을 아실화반응시켜 일반식(I)의 본 발명의 C-3 티오헤테로고리 세팔로스포린계 항생제를 제조한다. 이러한 아실화반응에서 일반식(VI)의 화합물들을 활성화된 상태로 만들어 반응시키는 경우, 사용가능한 반응용매로는 물, 아세톤, 디옥산, 아세토니트릴, 클로로포름, 디클로로메탄, 테트라히드로퓨란, 에틸아세테이트, N,N-디메틸포름아미드, 피리딘등이 유용하며, 유기염이나 무기염기 존재하에 반응시킨다.

사용가능한 염기의 예로는 알칼리금속히드록시드, 알칼리금속아세테이트, 트리(저급)알킬아민, 피리딘, N-저급알킬모르포린, N,N-디-(저급)알킬벤질아민, N,N-디-(저급)-에틸아닐린등을 들 수 있으며 반응온도는 일반적으로 -20 - 30℃정도가 적당하다.

여기서 일반식(VI)의 카르복실산의 활성화를 위해서는 통상적으로 세팔로스포린 합성에 이용되는 활성화 과정들이 포함될 수 있다. 이 활성화된 유도체로서는 산 무수물, 예를들면 대칭형이거나 혼합형의 무수물을 들 수 있다. 이때 일반식(VI)의 카르복실산과 산 무수물을 이루는 화합물로서는 무기산 (인산, 황산, 할로젠산, 카르보닐반쪽산등)들이던가, 유기산(알칸산, 아라알칸산, 술폰산), 분자내 산무수물 (케텐, 이소시아네이트등과의 무수물), 산할라이드 반응성을 가진 에스테르인 알케닐에스테르 (비닐에스테르, 이소프로페닐에스테르), 아릴에스테르(피리딜에스테르, 벤조트리아졸릴에스테르), N-히드록시화합물과의 에스테르, 디아실히드록실아민에스테르(N-히드록시숙신아미드에스테르, N-히드록시프탈이미드에스테르), 티오에스테르(아릴티올에스테르, 헤테로고리를 가진 티올에스테르), 혹은 반응성을 갖는 아미드(이미다졸, 트리아졸, 2-에톡시-1,2-디히드로퀴놀린과의 아미드, 디아실아닐리드)를 들 수 있다.

또한 이 아실화반응을 일으킬 수 있다.

예를들면 N,N-디시클로헥실카르보디이미드, N-시클로헥실-N-몰포리노-에틸카르보디이미드, N-시클로헥실-N-(4-디에틸아미노시클로헥실)카르보디이미드, N,N-카르보닐비스(2-메틸이미다졸), 펜타메틸렌케텐-N-시클로헥실아민, 에톡시아세틸렌, 에틸폴리포스페이트, 포스포로스트리콜로리드, 티오닐콜로리드, 옥살릴콜로리드, 트리페닐포스핀에 의한 방법을 들 수 있다.

4) 최종적으로 일반식(I)의 세팔로스포린의 카르복실기에 붙어있는 R_1 보호기를 제거하고자 할 경우에는 이 화합물들을 염기나 산 존재하에서 반응시키면, R_1 가 수소원자인 일반식(I)의 화합물을 제조할 수 있다.

이때에 사용되는 산은 아세트산, 포름산, 트리플루오르아세트산 또는 염화알루미늄 등의 루이스산이 적합하며 첨가량은 일반식(I)의 세팔로스포린계 화합물에 대해 다량으로 1 - 1000배의 산이 적합하며, 바람직하게는 5 - 100배가 좋다.

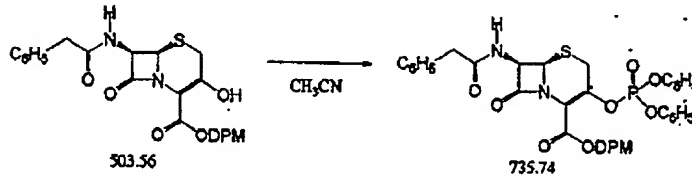
본 발명에서 얻어진 일반식(I)의 구조를 갖는 대표적인 화합물들의 예를들면 다음과 같다.

A. 7 - 페닐티오아세트아미도 - 3 - (페닐티오)세phem - 4 - 카르복실산

B. 7 - 페닐티오아세트아미도 - 3 - (피페리딘디티오카르보닐)세phem - 4 - 카르복실산

실시예 1

디페닐메틸 7 - 페닐아세트아미도 - 3 - (디페닐포스포릴옥시)세phem - 4 - 카르복실레이트의 제조



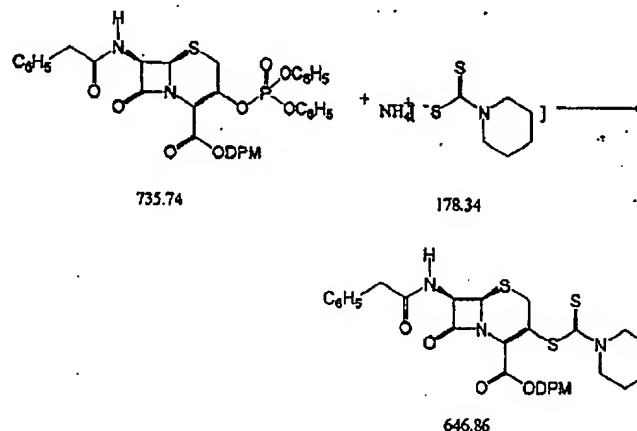
아세트니트릴 900ml에 디페닐메틸 7 - 페닐아세트아미도 - 3 - 히드록시세phem - 4 - 카르복실레이트 50g (0.10mmol)을 녹이고 N,N - 디이소프로필에틸아민 15.43g (0.12mmol)을 넣어 교반하면서 온도를 -30℃에서 디페닐클로로포스페이트 27.47g (0.10mmol)을 30분동안 서서히 첨가하고 2시간동안 교반한 후 0℃에서 1시간 더 반응시킨다. 반응완료 후 여과, 건조하고 감압하에 농축시켜 메틸렌클로리드 500ml와 물 500ml을 넣어 추출하고 유기층은 물, 소금, 물, 무수황산 마그네슘으로 처리한 후 감압하에 농축시킨다.

이 농축액을 n - 헥산으로 세척하고 석유에테르로 결정화하여 목적화합물 62.30g (42.6%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 3.41 - 3.80 (4H,m), 4.95 (1H,d), 5.78 (1H,m), 6.38 (1H,d), 6.90 (1H,s), 7.00 - 7.60 (25H, m)

실시예 2

디페닐메틸 7 - 페닐아세트아미도 - 3 - (피페리딘디티오카르보닐)세phem - 4 - 카르복실레이트의 제조

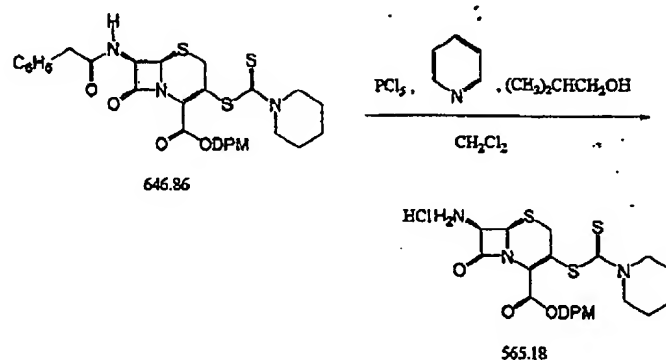


N,N-디메틸포름아미드 100ml에 피페리딘디티오키아르보닐 암모늄염 2.91g(16.32mmol)을 녹이고 온도를 -20℃에서 -30℃까지 냉각시킨다. N,N-디이소프로필에틸아민 2.64g(20.43mmol)과 디페닐메틸 7-페닐아세트아미도-3-(디페닐포스포릴옥시)세펜-4-카르복실레이트 10.00g(13.59mmol)를 -20℃에서 2시간동안 교반하고 반응완료 후 감압하에 용매를 제거하고 초산에틸:물=1:1로 추출하고 유기층을 물, 소금물, 무수 황산마그네슘으로 처리한 후 감압하에 농축하고 초산에틸과 n-헥산(1:1.5)의 용매를 사용하여 칼럼크로마토그래피로 분리하여 목적화합물 4.04g(46.2%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 1.45 - 1.95(10H,m,piperidyl), 3.60 - 3.88(4H,m,C-2,CH₂), 5.12(1H,d,C-6), 5.90(1H,m,C-7), 6.26(1H,d,NH), 6.98(1H,s,CH), 7.20 - 7.70(15H,m,Arom)

실시예 3

디페닐메틸 7-아미노-3-(피페리딘디티오키아르보닐)세펜-4-카르복실레이트 염산의 제조



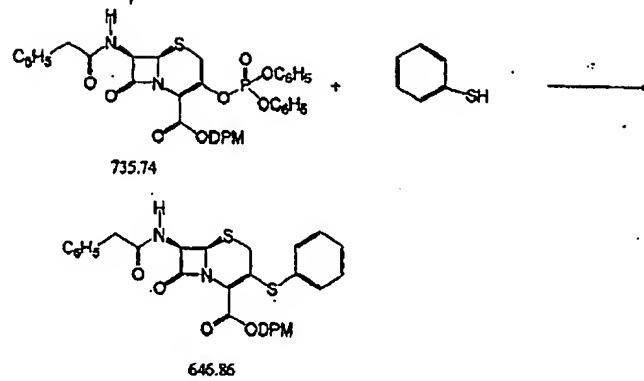
메틸렌클로리드 80ml에 포스포러스펜타클로리드 2.06g(9.89mmol)을 녹이고 0-5℃로 낮춘다. 피리딘 0.81g(10.22mmol)을 넣고 0-5℃에서 1시간동안 교반하고 디페닐메틸 7-페닐아세트아미도-3-(피페리딘디티오키아르보닐)세펜-4-카르복실레이트 4.00g(6.18mmol)을 첨가하고 1시간30분동안 반응시킨다. 온도를 -35℃까지 냉각시키고 이 반응혼합물에 이소부탄올 17.65g(238.13mmol)을 넣고 -10℃이하에서 1시간30분동안 교반하고 상온에서 1시간 더 반응시킨다.

반응완료 후 감압하에 농축하고 석유에테르로 결정화하고 여과, 건조하여 목적화합물 3.00g(85.9%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 1.40 - 1.80(10H,m,piperidyl), 5.10(1H,d,C-6), 5.28(1H,m,C-7), 6.98(1H,m,CH), 7.20 - 7.70(10H,m,Arom)

실시예 4

디페닐메틸 7-페닐아세트아미도-3-(페닐티오)세펜-4-카르복실레이트의 제조

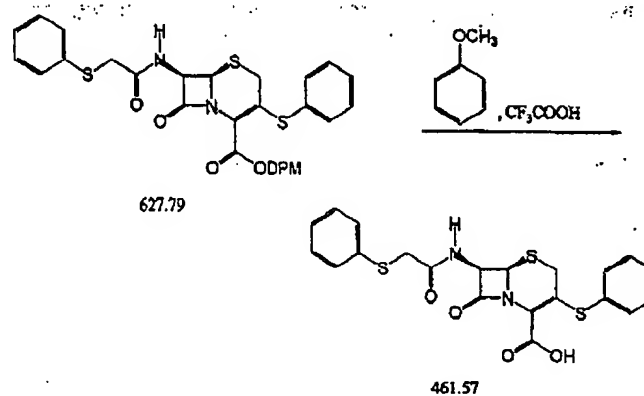


아세트니트릴 200ml에 티오펜올 3.61g (32.77 mmol)을 녹이고 온도를 -20℃에서 -30℃까지 냉각시킨다. N,N-디이소프로필에틸아민 5.27g(40.76mmol)과 디페닐메틸 7-페닐아세트아미도-3-(디페닐포스포릴옥시)세팸-4-카르복실레이트 20.00g(27.18mmol)를 -20℃에서 2시간동안 교반하고 반응완료 후 감압하에 용매를 제거하고 초산에틸:물=1:1로 추출하고 유기층을 물, 소금물, 무수 황산마그네슘으로 처리한 후 감압하에 농축하여 목적화합물 14g(86%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$ 3.00-3.20(2H,m,C-2,CH₂), 3.55-3.70(2H,m,CH₂), 4.98(1H,d,C-6), 5.70(1H,m,C-7), 6.58(1H,d,NH), 6.98(1H,s,CH), 7.15-7.80(20H,m,Arom)

실시예 5

7-페닐티오아세트아미도-3-(페닐티오)세팸-4-카르복실산의 제조

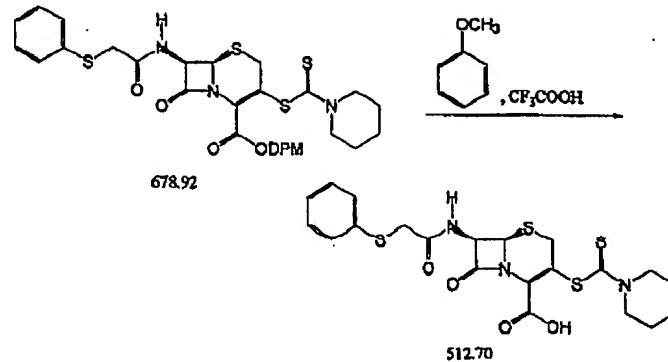


아니졸 8.27g(76.47mmol)에 디페닐메틸 7-페닐티오아세트아미도-3-(페닐티오)세phem-4-카르복실레이트 0.75g(1.19mmol)을 녹이고 온도를 5-10℃로 냉각시킨다. 이 반응용액에 트리플루오로아세트산 12.26g(107.53mmol)을 넣고 5-10℃에서 1시간동안 반응시킨다. 반응완료 후 감압하에 농축하고 석유에테르로 결정화하여 목적화합물 0.45g(81.9%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3.20-3.85(5H,m,C-2,OCH₃), 5.25(1H,d,C-6), 5.73(1H,m,C-7), 7.15-7.60(10H,m,Arom), 9.25(1H,d,NH)

실시예 6

7-페닐티오아세트아미도-3-(피페리딜디티오카르보닐)세phem-4-카르복실산의 제조



아니졸 4.18g(38.65mmol)에 디페닐메틸 7-페닐티오아세트아미도-3-(피페리딜디티오카르보닐)세phem-4-카르복실레이트 0.41g(0.60mmol)을 녹이고 온도를 0-5℃로 냉각시킨다. 이 반응용액에 트리플루오로아세트산 6.20g(54.35mmol)을 넣고 0-5℃에서 1시간동안 반응시킨다. 반응완료 후 감압하에 농축하고 석유에테르로 결정화하여 목적화합물 0.27g(87.20%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.45-1.90(10H,m,piperidyl), 3.45-3.95(4H,m,C-2,CH₂), 5.15(1H,d,C-6), 5.75(1H,m,C-7), 7.00-7.45(5H,m,C₆H₅), 9.25(1H,d,NH)

실시예 8

본 발명의 화합물에 대한 약리학적 연구에 대한 시험관내 활성 측정 및 고형배지중의 희석법.

일련의 접시를 준비하여, 연구하고자 하는 화합물이 중량적으로 함유된 멸균 영양배지를 등량으로 나누어 담은 후 각 접시에 여러가지 균주를 접종하였다.

배양기간중 18시간동안 37℃에서 인큐베이션시킨 후, 세균의 생육 억제 및 생육부채를 생육부채를 최소억제 농도(MIC)($\mu\text{l/cm}^2$ 로 표시)로서 평가하였다.

그 결과는 MIC₅₀으로 표현되며, 이는 시험된 균주의 50%를 억제시킬수 있는 항생제의 최소농도를 의미한다.

결과는 다음과 같다.

가) 항균시험결과

	실시에 균주수	A	B	Cefixime
1	연쇄상구균 308A	0.004	0.049	0.098
2	연쇄상구균 77A	<0.002	0.049	0.049
3	연쇄상구균 MD8B	0.391	12.500	>100.000
4	황색포도상구균 SG511	0.007	0.195	12.500
6	황색포도상구균 285	0.049	0.391	12.500
6	황색포도상구균 503	0.025	0.391	12.500

나) 내성균주시험결과

예 균주수	실시 A	linezolid	vancomycin	imipenem
메치실린내성황색포도상 구균	3.12	3.12	1.6	6.4

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

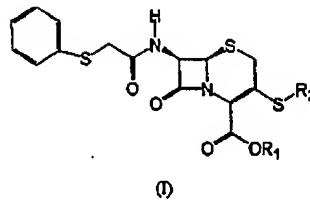
발명의 구성 및 작용

발명의 효과

(57) 청구의 범위

청구항 1.

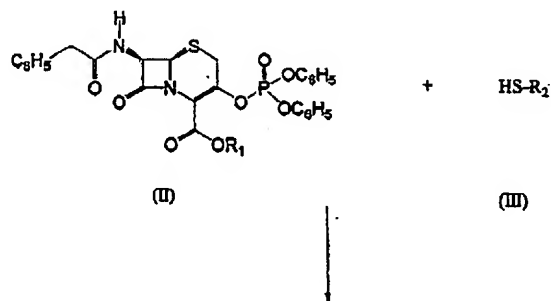
다음 일반식(I)로 표시되는 신규의 세팔로스포린계 화합물, 약제학적으로 허용가능한 염 및 그들의 이성체

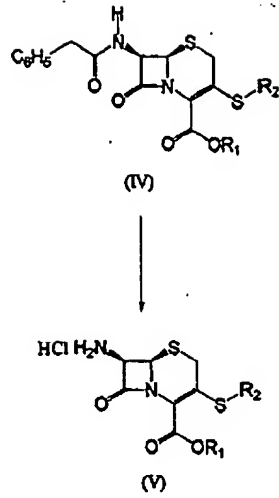


상기 일반식(I)에 있어서 R₁는 수소, Na, K, 디페닐메틸이고 R₂는 페닐기, 피페리딜터오카르보닐기 등이다.

청구항 2.

일반식(I)의 티올화합물과 일반식(II)의 디페닐포스포릴옥시화합물을 반응시켜 일반식(IV)의 3-세팸 화합물을 얻은 후 이 화합물(IV)을 탈아실화반응을 시킴으로서 일반식(V)의 7-아미노-3-세팸 유도체를 제조하는 방법

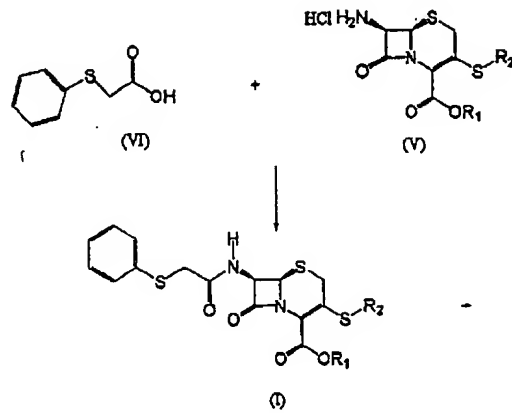




상기식에서 R_1 및 R_2 는 각각 제1항에서 정의한 것과 동일함.

청구항 3.

일반식(VI)의 화합물과 일반식(V)의 화합물을 아실화반응을 시킴으로서 일반식(I)의 신규세팔로스포린계 화합물을 제조하는 방법.



상기식에서 R_1 및 R_2 는 각각 제 1항에서 정의한 것과 동일함.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.